

# Математическое моделирование микроэлементного обмена в разные периоды адаптации к свинцовой интоксикации

Андрейко Галина Павловна

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина

e-mail: [h.andreiko@karazin.ua](mailto:h.andreiko@karazin.ua)

**Ключевые слова:** математическая модель, микроэлементы, адаптация, динамика, взаимоотношения, микроэлементный обмен, свинец, органы, элементоорганический уровень

**Ключові слова:** математична модель, мікроелементи, адаптація, динаміка, взаємовідносини, мікроелементний обмін, свинець, органи, элементоорганічний рівень

**Key words:** mathematical model, trace elements, adaptation, dynamics, relationships, microelement metabolism, lead, organs, the level of chemical elements

Для современного математического моделирования в биологии большое значение имеет понятие иерархии времени. Поведение объекта во времени описывают динамические модели, в которых выходные величины могут изменяться даже при постоянстве входных величин [1]. Изменчивость параметров окружающей среды требует от организма включения быстрых адаптационно-защитных механизмов для сохранения динамического равновесия внутренней среды. Микроэлементные токсикозы – реальное явление в современных экологических условиях, а несбалансированное поступление микроэлементов (МЭ) может вызвать существенные изменения в состоянии здоровья и адаптивных возможностях организма [2]. Среди множества стратегий приспособления метаболизма особую роль будет играть выбор стратегий адаптации на самом базовом уровне организации организма – элементоорганическом. В своих предыдущих публикациях мы показали вариабельность содержания химических элементов в разные сроки адаптации к кратковременному введению ацетата свинца в концентрациях, близких к реально воздействующим на организм человека [3–6].

**Цель исследования:** провести оценку и спрогнозировать дальнейшую динамику микроэлементного обмена при кратковременной нагрузке ионами свинца. Для выполнения этой задачи в ходе работы была создана дискретная модель динамических систем (ДМДС), в которой регистрировались взаимные переходы и взаимодействия МЭ [2].

## **Объект и методы исследования**

Нами использованы полученные ранее показатели концентраций основных микроэлементов, которые наблюдались в органах и тканях спустя

сутки и две недели после последнего введения ионов свинца в дозе 62,5 мг/кг массы тела [3, 6]. Нагрузка подопытных крыс ацетатом свинца проводилась пятикратно внутримышечно через день с соблюдением биоэтических правил работы с лабораторными животными. Концентрации МЭ в органах и тканях после предварительной пробоподготовки устанавливали методом атомно-абсорбционной спектроскопии с применением ЛПК [7].

### ***Результаты исследования***

Изменение динамики биологических систем может происходить путем усиления сопряженности элементов отдельных структур и процессов, что повышает уровень их организации и адаптации. Поэтому одним из уточняющих приемов диагностики может быть вычисление корреляционных взаимоотношений пар эссенциальных и токсичных химических элементов, которые участвуют в аналогичных биохимических процессах. Основой для математического описания моделирования процессов адаптации организма явились результаты ранговой корреляции Спирмена [8, 9]. Из-за ограниченных технических возможностей имеющегося компьютерного обеспечения отобранные образцы органов и тканей были сгруппированы в два блока: первый – печень, селезенка, почки и кости – места максимального депонирования, биотрансформации и элиминации введенного токсического металла, второй блок составили наиболее энергоемкие органы – мышечная ткань, сердце и обе половины мозга. В каждом из блоков органов рассмотрена динамика концентраций ряда МЭ, наиболее чувствительных к воздействию ионов  $Pb^{2+}$  (Zn, Fe, Mn, Co и соотношение Ca/Mg).

В процессе построения ДМДС было получено шесть матриц взаимоотношений биоэлементов (МВБЭ) – по две в каждой экспериментальной группы. Взаимоотношения исследуемых компонентов в каждом блоке органов разделились на три типа взаимодействия:  $-I$  – падение, т.е. антагонистическое (конкурентное, разнонаправленное) действие,  $0$  – нейтрализм или отсутствие какого-либо взаимного влияния элементов друг на друга, синергизм (взаимное усиление, однонаправленное действие) или рост –  $+I$ . В данной статье показана возможная динамика внутренних симметричных взаимоотношений для двустороннего взаимодействия между собой одного и того же МЭ в обоих блоках органов при условии различного времени адаптации к воздействию ионов свинца.

Результаты анализа МВБЭ первого блока органов интактной группы животных свидетельствуют о преобладании процессов антагонизма (самоторможения), в 95 % случаев внутреннего взаимодействия МЭ, что вероятнее всего обусловлено функциональными механизмами организма, создающими препятствия для избыточного поступления МЭ. Синергизм

внутренних симметричных взаимоотношений установлен только для содержания марганца в тканях почек (5 %).

Спустя сутки адаптации внутренние двусторонние взаимоотношения МЭ первого блока органов распределяются следующим образом: 40 % составляют отношения антагонизма, 35 % – синергизма и 25 % – нейтральные. Это указывает на изменение характера межэлементных взаимосвязей, возникающее спустя сутки приспособления к воздействию ионов свинца. На 15-е сутки адаптации антагонистический характер двусторонних взаимодействий составляет 95 %, аналогично показателю в интактной группе, но вместо синергического взаимодействия марганца в почках наблюдается нейтральное двустороннее взаимодействие железа в селезенке, возможно обусловленное последствием высокого пула свинца в этих органах.

В МВБЭ второго блока органов интактной группы просматриваются все перечисленные выше типы внутренних двусторонних взаимоотношений исследуемых МЭ, основные из которых – антагонистические (60 %), нейтральные и синергические составляют 25 % и 15 % соответственно. Это указывает на значительно более сложный характер внутриэлементных отношений в наиболее энергоемких органах и тканях организма. Спустя сутки адаптации к нагрузке ионами свинца остается неизменным количество нейтральных отношений – 15 %. Однако уменьшение количества антагонистических отношений до 35 % и увеличение синергетических до 40 % может свидетельствовать о повышении потребностей метаболизма в исследуемых МЭ. При дальнейшем протекании адаптационных процессов спустя две недели продолжает расти количество синергических и нейтральных взаимосвязей (соответственно 60 % и 30 %) на фоне падения до 10 % антагонистических отношений. Это указывает на повышенную чувствительность органов данного блока к минеральному обмену и увеличение их потребностей в данных МЭ.

Алгоритмы предложенной нами модели имитируют протекание соответствующих процессов в оригинале. Указанные процессы регистрируются определенным дифференциальным шагом для дискретного состояния за конечный промежуток времени. Условно одним циклом МВБЭ мы приняли называть траекторию периода дискретного состояния на протяжении конечного времени, в котором с некоторой частотой (шагами) меняется характер двусторонних взаимоотношений МЭ. Этот характер оценивался по 2-балльной системе, где «0» – отсутствие отклонения от нормы, «+1» – избыток или «-1» – недостаток исследуемого МЭ. Если для всех групп установить одинаковый цикл МВБЭ, то количество шагов, за

которые происходит трансформация микроэлементных состояний в каждом блоке органов, отличается в условиях разного периода адаптации. Это можно объяснить различной степенью влияния введенного Pb(II) на определенных сроках приспособления организма. Согласно полученным данным (табл. 1) спустя сутки в 1-м блоке органов на фоне высокого уровня свинцовой интоксикации происходит снижение интенсивности метаболических процессов. Это подтверждается уменьшением количества междуэлементных переходов (дифференциальных шагов) на 19,35 % в траектории обмена МЭ у крыс группы суточного периода адаптации. На 15-е сутки увеличение количества дифференциальных шагов в цикле на 48,7 % вызвано вероятным включением исследуемых МЭ в обменные процессы, что обусловило, в том числе, снижение концентрации всех исследуемых металлов, за исключением железа [6].

Таблица 1. – Количество дифференциальных шагов цикла МВБЭ в блоках органов крыс различных экспериментальных групп

Орган/ткань	Первый блок			Второй блок		
Группа	интакт	суточная адаптация	15 суточ. адаптация	интакт	суточная адаптация	15 суточ. адаптация
Всего шагов	62	50	100	215	126	131
в %	100	80,65	161,3	100	58,61	60,93

Для 2-го блока органов наблюдается значительное падение количества дифференциальных шагов в течение всего периода адаптации (соответственно на 41,19 % в группе с суточной адаптацией и на 39,07 % – с 15-ти суточной), что, возможно, объясняется большей инертностью включения защитных и адаптационных механизмов в данных органах.

Для каждого из блоков на всей траектории цикла нами проведен анализ типов взаимодействия МЭ: нейтральных (0), положительных (+1) и отрицательных (–1). В результате установлено, что максимальное количество нейтральных состояний наблюдается в 1-м блоке органов и тканей крыс интактной группы – около 72,7 %. В остальных блоках изменение показателей этих состояний незначительное (от 67,3 до 69,9 %), за исключением показателей 2-го блока органов крыс группы с 15-ти суточным периодом адаптации. В последнем количество нейтральных состояний уменьшается до 64,3 %. Таким образом, спустя сутки после введения PbAc адаптивные реакции в 1-м блоке органов и тканей, отвечающих за процессы детоксикации в организме, происходят за счет уменьшения на 3,55 % нейтральных состояний в микроэлементном обмене и увеличения других

типов взаимодействий. Увеличение количества разнонаправленных связей свидетельствует об активации стратегий биохимической адаптации.

Следует отметить незначительное увеличение (на 1,58 %) количества нейтральных взаимодействий МЭ в энергоемких органах: сердце, обеих половинах мозга и мышечной ткани спустя сутки адаптации. В условиях отсроченной адаптации (на 15-е сутки) в этом блоке органов наблюдается уменьшение количества нейтральных состояний по сравнению с другими группами (на 3 % – с интактной и 5,58 % – с суточным периодом адаптации). Это подтверждает наше предположение о запаздывании возникновения в них приспособительных реакций и указывает на последствие остаточного пула свинца на обмен исследуемых МЭ в жизнеобеспечивающих органах.

Анализ результатов, полученных с помощью построения ДМДС, обнаружил, что адаптационные перестройки организма происходят, в частности, за счет увеличения количества синергических и антагонистических взаимодействий микроэлементного обмена в обоих блоках органов и тканей. Отметим, что в течение всего периода исследования процессы взаимодействия исследуемых элементов не восстанавливаются до уровня интактной группы, что согласуется с наличием остаточного пула ионов  $Pb^{2+}$ .

Поскольку для адаптационных процессов и восстановления минерального гомеостаза в организме значимо сохранение соотношения МЭ [10, 11], нами проведено исследование отношения количества синергетических и антагонистических отклонений в цикле каждой экспериментальной группы. В 1-м блоке органов отношение синергических и антагонистических взаимодействий преимущественно колеблется на уровне показателей. На 15-е сутки в печени сохраняется преимущество синергетических взаимодействий Fe, Co и соотношения Ca/Mg, что, возможно, объясняется усилением в ней интенсивности метаболических процессов [4, 5]. Отклонение исследуемого соотношения Fe в почках и костной ткани, вероятно, связано с концентрированием в этих органах значительной доли остаточного пула свинца [6]. Отметим, что в числовом выражении величина любого отклонения не превышает  $\pm 0,02$  интактной группы (рис. 1).

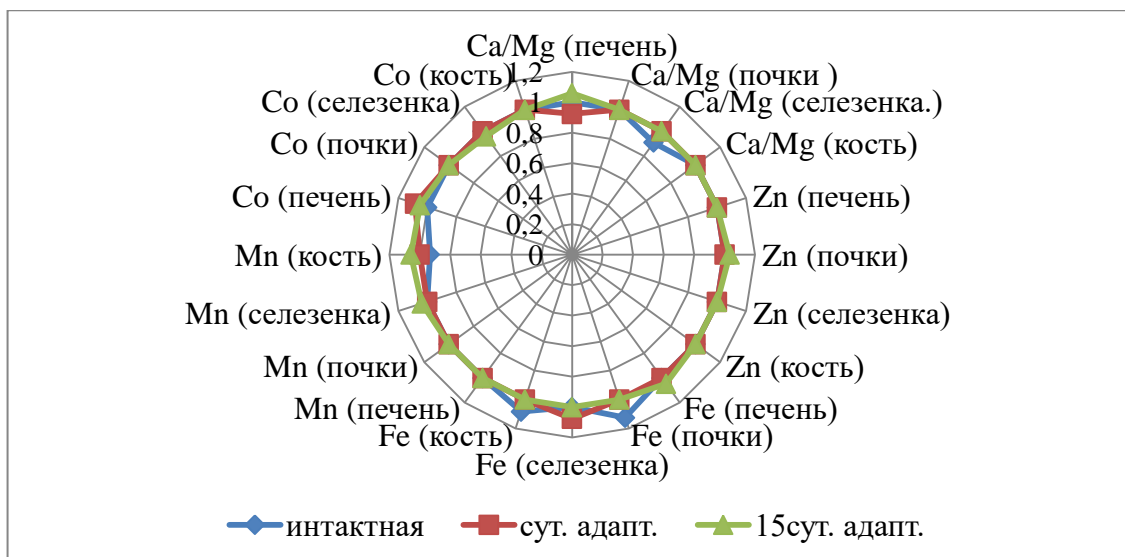


Рис. 1. Отношение разнонаправленных взаимодействий исследуемых элементов в 1-м блоке органов крыс в различные периоды адаптации к свинцовой интоксикации

Для 2-го блока органов (рис. 2) колебание соотношений разнонаправленных взаимодействий спустя сутки адаптации более выражено в обеих половинах мозга, особенно для Co, что может быть вызвано повышением концентрации Cd [3].

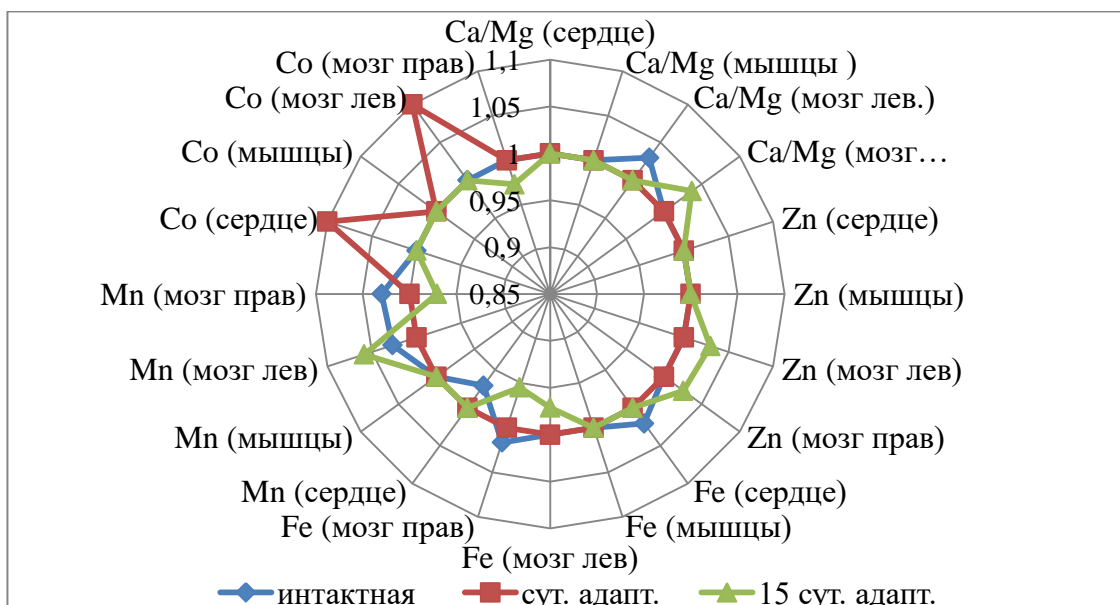


Рис. 2. Отношение разнонаправленных взаимодействий исследуемых элементов во 2-м блоке органов крыс в различные периоды адаптации к свинцовой интоксикации

Об одновременном участии  $\text{Co}$  и  $\text{Cd}$  в формировании процессов возбуждения и торможения в ЦНС, в частности, изменении электрогенных свойств мембран сообщают [12]. Также наблюдается дисбаланс  $\text{Mn}$ , связанного с регуляторными процессами в ЦНС [13]. Согласно сообщениям литературных источников, адаптация к неблагоприятным воздействиям окружающей среды осуществляется под контролем ЦНС. По всей видимости, в ходе стресс-реализующих реакций управление большинством измененных вегетативных функций происходит на фоне замедления электрической активности различных областей коры головного мозга [13, 14], непосредственно связанной с изменением микроэлементного обмена.

Таким образом, каждая адаптация имеет свою «цену», а об ее уровне можно судить, в том числе, путем сравнения динамики микроэлементного обмена в разные сроки приспособления организма. Для адаптации к поступлению избытка  $\text{Pb(II)}$  в организм необходимы затраты определенных усилий которые, вероятно, заключаются в поломке и замене старых функциональных систем. Эти процессы происходят на фоне координированных взаимных влияний и переходов МЭ, когда действие одного из них усиливается или подавляется в присутствии другого. Этот энергоемкий процесс протекает на фоне перестройки элементоорганического уровня гомеостаза, сохраняя при этом в подавляющем большинстве стабильность соотношения синергетических и антагонистических взаимодействий МЭ. Интерпретация значимости критерия корреляционных соотношений открывает перспективы разработки нового экспертно-диагностического алгоритма для выявления характера адаптационных процессов на стадии метаболической компенсации [2]. Результаты математического моделирования являются иллюстрацией нашего предположения о значимости протекания процессов на элементоорганическом уровне при выборе организмом стратегий биохимической адаптации, хотя и не описывают все многообразие процессов, протекающих в организме. Именно сложность живых систем в значительной мере ограничивают возможности математического моделирования.

#### Список использованной литературы

1. Кирьянов Б. Ф. Математические модели в здравоохранении: учеб. пособ. / Б. Ф. Кирьянов, М. С. Токмачёв; НовГУ им. Ярослава Мудрого. – Великий Новгород, 2009. – 279 с.
2. Андрейко Г. П. Моделювання відповіді біологічних об'єктів на забруднення довкілля свинцем / Г. П. Андрейко, О. О. Коновалова, М. С. Гончаренко // Стан природ. ресурсів, перспективи збереження та

відновлення: 3 міжнар. наук.-практ. конф.: зб. статей – Дрогобич, 2016. – С. 92–93.

3. Andreyko H. Study of Body Adaptation Reactions in Rats' Organs and Tissues in Terms of Chronic Lead Intoxication / H. Andreyko, O. Konovalova, O. Gladka // *Europ. Researcher*. – 2013. – Vol. 45, №4–1. – P. 739–745.

4. Konovalova O. Development in time of biochemical adaptation to ecological factors / Konovalova O., Andreyko H. / *Cas ve výchově umění a sportu (Filos. reflexe)* – Praha, 2014 – P. 295–301

5. Andreiko H., Biochemical mechanisms of adaptation in the simulation of lead intoxication / Andreiko H., Konovalova O. // *Perspective trends in sci. research* – 2015 // *Mater. of sci. and practical conf. (Oktober, 17–22 Bratislava)* – Vol 2 – К.: Вид-во «Центр навч. літ.», 2015. – С 93–94.

6. Андрейко Г. П. Концентрація хімічних елементів в органах і тканинах білих щурів після навантаження плумбум ацетатом в умовах 15-добового періоду адаптації / Г. П. Андрейко, О. О. Коновалова, М. С. Гончаренко // *Вісн. ЛНУ ім. Івана Франка. Сер.: біологія*. – Л.: ЛНУ імені І. Франка, 2016. – Вип. 72. – С. 50–57.

7. Прайс В. Аналитическая атомно-абсорбционная спектроскопия / В. Прайс; [пер. с англ.]. – М.: Мир, 1976. – 360 с.

8. Литвин О. Н. Вероятностная сходимость коэффициентов корреляции Спирмена в дискретной модели системы с обратными связями / О. Н. Литвин, К. В. Носов // *Комбінаторна оптимізація та нечіткі множини (КОНеМ-2011): матер. Всеукр. наук. семінару 26-27 серп. 2011 р.* – Полтава: РВВ ПУЕТ, 2011. – С. 76–78.

9. Discrete Dynamical Modeling of System Characteristics of a Turtle's Walk in Ordinary Situations and After Slight Stress / Y. Besspalov, I. Gorodnyanskiy, G. Zholtkevych [et al.] // *Бионика интеллекта*. – 2011. – №3(77). – С. 54–59.

10. Барашков Г. К. Использование законов межэлементных взаимодействий для понимания механизмов некоторых заболеваний человека / Г. К. Барашков, Л. И. Зайцева // *Биомед. химия*. – 2008. – Т. 54. – Вып. 3. – С. 266–277.

11. Соков Л. А., Егоров В. А. Классификация и резервы гомеостатической емкости химических элементов в биологических объектах [электрон. рес.] / – URL: [http://ecoradmod.narod.ru/rus/persons/sokov\\_1\\_a.html](http://ecoradmod.narod.ru/rus/persons/sokov_1_a.html).

12. Тяжелые металлы: совместное воздействие с другими химическими агентами на центральную нервную систему / А. Н. Иноземцев, О. В. Карпухина, С. Б. Бокиева [и др.] // *Микроэлементы в мед.* – 2015. – №16(3). – С. 20–28.



13. Громова О. А. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии / О. А. Громова, А. В. Кудрин. – М. : Алев-В., 2001. – 272 с.

14. Осипова Е. В. Роль химических элементов в деятельности нервной системы / Е. В. Осипова // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – Т. 1 (39). – С. 79–84.